

論文内容要旨(甲)

セフトリアキソンとカルシウム含有製剤との配合による不溶性微粒子生成に関する検討

薬学研究科 薬物療法学系 薬物動態学専攻 太田品子

【背景・目的】セフトリアキソンとカルシウムの配合により生成した不溶性微粒子(insoluble microparticles; IMP)を原因とした新生児死亡例が、2007 年に米国 FDA より報告され、我国でも両剤の同時使用はしないこととされた。しかし、臨床現場では両剤の併用が行われているのが現状である。本配合変化は製剤間で異なる可能性が報告されており、その原因のひとつとして夾雑物による影響が示唆されている。そこで本研究では、両剤の配合により生成する IMP について、詳細な粒度分布の定量的検討、顕微鏡を使用した視覚的検討、製剤間の比較検討による科学的エビデンスの構築を目的とした。

【方法】セフトリアキソン製剤とカルシウム含有製剤の併用実態の把握のため、処方調査を行い、両剤が「同一経路から同時に投与された可能性のある処方」を抽出した。次に、IMP 生成に及ぼす諸要因の影響について基礎的検討を行った。2%塩化カルシウム液添加により IMP を生成し、種々の条件下（溶解液、カルシウム濃度、温度、振とう、ナトリウム濃度等）における影響を検討した。IMP の粒子数および粒子径は光遮蔽型自動微粒子測定装置を用いて測定し、注射液中に形成されるセフトリアキソン-カルシウム塩の結晶化の様子を光学顕微鏡で観察した。さらに、臨床投与条件を想定した検討として、各種カルシウム含有製剤に対してセフトリアキソン製剤を側管から流し、粒度分布測定により IMP 生成の有無について検討した。また、セフトリアキソン製剤中の夾雑物 thiotriazinone 含有量を HPLC-UV 法にて測定し、IMP 生成に及ぼす影響を検討した。

【結果・考察】本研究により、临床上のリスクが懸念される IMP は視覚的に確認できないが、両剤併用時の投与方法によっては IMP が生成することが明らかとなった。同時投与が医療事故によって制限された以降でも、ともに汎用されている実態が処方調査により明らかとなった。基礎的検討において、溶解液の種類は IMP 生成に大きな影響を与え、振とう、ナトリウムイオンも影響を与えることが示された。また、上市されているセフトリアキソン製剤 7 製品にカルシウムを添加すると IMP が生成し、粒子数・径に製剤間差が認められた。その一因を検討したところ、各製剤の夾雑物

thiotriazinone 含有量と IMP 生成には負の相関性が認められた。本夾雑物が IMP の核生成を抑制し、成長速度を低下させたと考えられる。輸液ルートを用いた検討では、特に、高濃度のセフトリアキソン注射液を低速度条件下で投与した際、毛細血管内径(5~10 μm)を超える 5~25 μm 以上の比較的大きな IMP が生成することが明らかとなり、カルシウム含有製剤が流れる主管を止めて輸液ルートをフラッシュし、セフトリアキソンを側管から投与することで IMP 生成が抑制された。臨床使用において沈殿物が目視できない場合でも、安易に同時投与しないことが重要と考えられた。

【総括】両剤の同時投与による配合変化では目視で確認できない IMP が生成されるため、視覚的な外観評価は難しくその危険性が認知されにくい。本研究で得られた種々の科学的エビデンスをもとに、セフトリアキソン製剤の適正な臨床使用の指針を作成中である。